



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION REC'D 08 OCT 2004

WIPO

PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

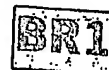
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 © W / 191203

REMISE DES PIÈCES

DATE

30 AVRIL 2004

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0404639

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

30 AVR. 2004

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 241081 D21854 MTO

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

☐

brevet européen *Demande de brevet initiale*

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE L'ALVERINE, SEUL OU EN COMBINAISON AVEC UN ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUE
OU UN ANTIDEPRESSEUR INHIBITEUR SPECIFIQUE DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE POUR LE
TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom

ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

ou

siège

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

CEREP

SOCIETE ANONYME

353189848

128, rue Danton 92500 RUEIL MALMAISON FRANCE

FRANCE

Française

N° de télécopie (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES

DATE

30 AVRIL 2004

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0404639

Réservé à l'INPI

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

Nationalité

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

Code postal et ville

Pays

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

241081 D21854MTO

DB 540 W / 191203

Cabinet REGIMBEAU

20, rue de Chazelles

75847 PARIS CEDEX 17

01 44 29 35 00

01 44 29 35 99

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la
décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

Le support électronique de données est joint

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

La déclaration de conformité de la liste de
séquences sur support papier avec le
support électronique de données est jointe

☐

☐

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

[Signature]

92-1001

[Signature]

5 La dépression est l'un des troubles psychologiques les plus fréquents. En France, le
taux de dépressifs est de 14,9 % dont près d'un tiers n'est pas pris en charge
médicalement. La prévalence de la dépression déclarée a été multipliée par 6 depuis
1970. Le risque de présenter une dépression majeure au cours de la vie varie, selon les
10 études, de 10 à 25 % pour les femmes et de 5 à 12 % pour les hommes.

Le syndrome dépressif associe des troubles de l'humeur (sentiments de tristesse,
d'abandon, d'humiliation, de dévalorisation), une inhibition psychomotrice (fatigue,
impuissance devant le quotidien, troubles de la concentration), une anxiété manifeste
(souvent au premier plan) avec des troubles somatiques quasi constants (oppression,
15 spasme, troubles du sommeil, troubles de l'appétit, trouble de la sexualité).

La découverte des antidépresseurs à la fin des années cinquante a marqué une véritable
révolution thérapeutique dans le monde de la neuropsychiatrie. Les antidépresseurs
sont capables, moyennant un délai de deux à trois semaines d'améliorer l'humeur
20 dépressive et de soulager la souffrance morale. Si l'indication première des
antidépresseurs reste évidemment la dépression unipolaire endogène, il faut connaître
les extensions d'indication qui concernent maintenant d'autres entités psychiatriques
comme les épisodes dépressifs des psychoses bipolaires, certains états anxieux, les
troubles obsessionnels compulsifs, les troubles du comportement, des troubles
25 alimentaires mais également d'autres contextes nosographiques tels que la prise en
charge thérapeutique de certaines douleurs.

Les antidépresseurs tricycliques (TCA) avec l'amitriptyline (Laroxyl®) et
l'imipramine (Tofranil®) ont été les premiers découverts, suivi par les inhibiteurs de la
30 monoamine oxydase (IMAO), irréversibles et non sélectifs comme la phenelzine
(hydrazine), la pargyline (classe des acétyléniques) et l'iproniazide (Marsilid). Les
effets indésirables, en particulier l'hypotension orthostatique, la sécheresse de la

bouche, la somnolence, la constipation, les troubles de l'accommodation mais aussi l'effet proconvulsivant et la cardiotoxicité des TCA (surtout en cas de surdosage) et les crises hypertensives des IMAO (interactions avec la tyramine alimentaire, ainsi que les nombreuses interactions médicamenteuses) ont poussé la recherche vers de nouvelles
 5 molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

La notion de spécificité est alors apparue avec les inhibiteurs spécifiques de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT). Les essais cliniques de phase III ont démontré pour ces nouvelles molécules une efficacité équivalente aux antidépresseurs
 10 de première génération et une meilleure tolérance, notamment en cas de surdosage. Cependant, des effets indésirables subsistent avec ces molécules. Ils concernent le plus souvent l'appareil digestif, avec des nausées, des vomissements et à un moindre degré, des constipations et de l'anorexie. Des insomnies sont décrites ainsi que des céphalées, des accès hypersudatifs et des troubles sexuels (baisses de la libido, éjaculation
 15 précoce). Des syndromes de sevrage ont été décrits, d'où la règle de la décroissance posologique lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement.

Le syndrome sérotoninergique, souvent méconnu, est lié à certains surdosages ou à des interactions et justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il peut entraîner une hospitalisation, voire exceptionnellement la mise en jeu du pronostic vital. Il associe
 20 un ensemble de symptômes d'ordre digestifs (diarrhée), végétatifs (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension), moteurs (myoclonies, tremblements), neuropsychiques (confusion, agitation voire coma).

La découverte des 2 formes A et B de la monoamine oxydase, différenciant l'une de l'autre par l'affinité de la forme A pour la NA et la 5HT et de la forme B pour la dopamine (DA), a conduit aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A ou B. L'intérêt d'une inhibition sélective A ou B est de laisser persister l'une des activités
 25 A ou B, suffisante pour détruire la tyramine qui, chez les malades traités par les IMAO non sélectifs, était à l'origine de nombreux effets indésirables comme les accès
 30 hypertensifs.

On distingue ainsi, le moclobemide (Moclamine®), la befloxatone et la toloxatone (Humoryl®) comme inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A. Il existe cependant un risque d'induction de syndromes sérotoninergiques surtout lorsque leur prescription succède à celle d'un ISRS (inhibiteur spécifique de la recapture de la
 5 sérotonine).

Pour les derniers antidépresseurs arrivés sur le marché, leur effet thérapeutique résulte d'une inhibition simultanée de la recapture de la sérotonine (5HT) et de la noradrénaline (NA) et ils cumulent les effets secondaires qui en résultent. Ainsi la
 10 mirtazapine (Norset®), le milnacipran (Ixel®) et la venlafaxine (Effexor®) agissent à la fois sur les voies noradrénergiques et sur les voies sérotoninergiques. Cependant, ils ne sont pas non plus dénués d'effets indésirables puisque la mirtazapine entraîne fréquemment une prise de poids importante. Le milnacipran (Ixel®) et la venlafaxine (Effexor®) quant à eux entraînent une élévation de la pression artérielle diastolique,
 15 ainsi qu'une nervosité et une anorexie.

Ainsi, la pharmacopée dispose de produits antidépresseurs efficaces mais non dénués d'effets secondaires. Le problème qui se pose actuellement est l'existence d'un traitement de la dépression efficace qui comporte le moins d'effets indésirables possibles et une toxicité nulle ou quasi-nulle.
 20

L'un des buts de la présente invention est de proposer des produits permettant le traitement de la dépression mais dépourvus en grande partie des effets secondaires mentionnés précédemment.

25 L'Alvérine est un médicament classiquement utilisé comme antispasmodique pour le traitement des manifestations fonctionnelles abdominales notamment avec météorisme. La présente invention repose sur la mise en évidence inattendue des propriétés antidépresseives de l'Alvérine.

Le mode d'action de l'Alvérine est différent de celui des antidépresseurs tricyclique et de celui des inhibiteurs spécifiques ou non spécifiques de la recapture de la sérotonine,
 30 car l'Alvérine interagit marginalement avec les systèmes de recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline.

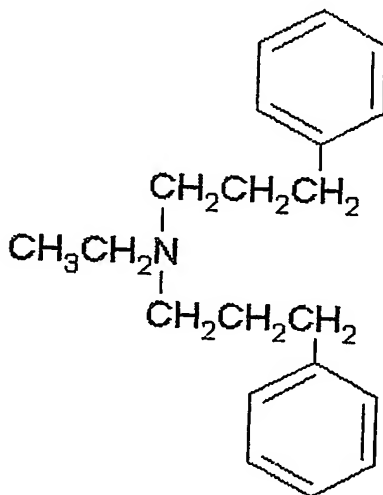
L'avantage de l'Alvérine est que ce produit, sur le marché depuis plus de 50 ans présente par rapport aux antidépresseurs classiques décrits ci-dessus une toxicité très faible et des effets secondaires qui sont très limités avec un recul de plus d'un demi siècle.

La présente invention décrit les propriétés anti-dépressives chez l'animal de l'Alvérine.

DESCRIPTION

Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation de l'Alvérine ou de ses métabolites, ainsi que les esters et les sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à traiter la dépression.

Par Alvérine, on entend le N-Ethyl-3,3'-diphényldipropylamine

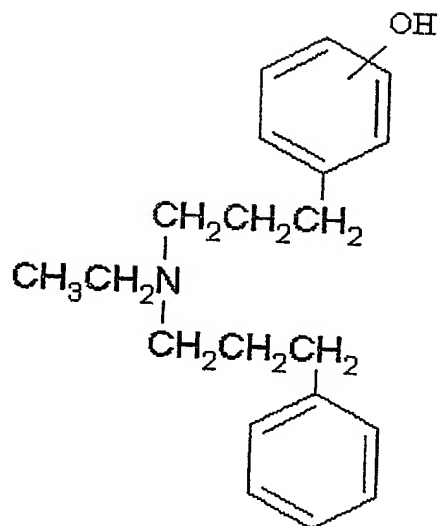


Par métabolites de l'Alvérine, on entend entre autre les dérivés mono ou poly hydroxylés sur les noyaux phényles et mono ou poly hydroxylés ou mono ou poly carboxylés sur les chaînes aliphatiques. Trois des principaux métabolites identifiés à

titre d'exemple après incubation de l'Alvéine avec des microsomes de foie humain
sont :

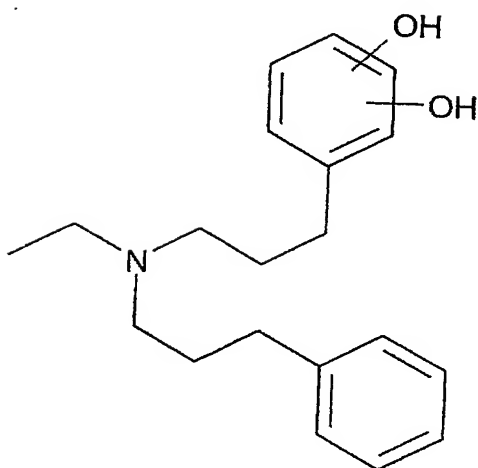
6

Métabolite 1 :



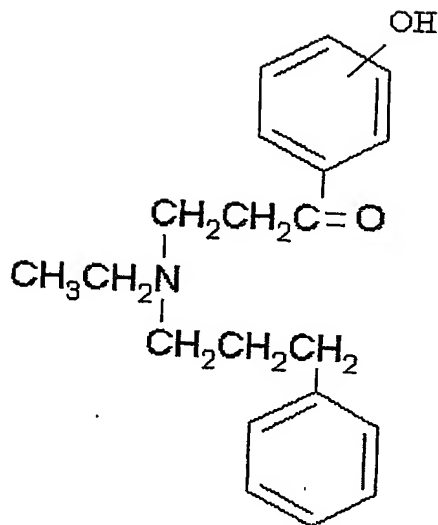
5

Métabolite 2



10

Métabolite 3 :



- 5 Par sels pharmaceutiquement acceptables, on entend les sels d'addition de l'Alvérine qui peuvent s'obtenir par réaction de ce composé avec un acide minéral ou organique suivant une méthode connue en soi. Parmi les acides utilisables à cet effet, on citera les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, 4-toluène sulfonique, méthane sulfonique, cyclohexyl sulfamique, oxalique, succinique, formique,
- 10 fumarique, maléïque, citrique, aspartique, cinnamique, lactique, glutamique, N-acétylaspartique, N-acétylglutamique, ascorbique, malique, benzoïque, nicotinique et acétique, le citrate et le tartatre d'Alvérine ont été largement utilisés dans des préparations pharmaceutiques spasmolytiques.
- 15 Parmi les esters sur la fonction hydroxy on peut citer les esters d'acide carboxylique ayant de 1 à 6 atomes de carbones.

20 Bien que l'Alvérine soit connue pour son activité antispasmodique et soit utilisée pour le traitement des manifestations fonctionnelles abdominales notamment avec météorisme, son action en tant qu'agent antidépresseur n'a jamais été décrite ou suggérée.

L'Alvérine, ses métabolites, ses sels, et notamment le citrate et les esters peuvent être administrés sous une forme pharmaceutiquement acceptable par l'une des différentes voies connues pour ce type de principes actifs.

De manière préférentielle, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alvérine ou de ses métabolites dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée par voie
 5 orale, sublinguale, buccale, sous-cutanée, transdermique, locale, rectale, intranasale, ou injectable, en particulier par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou intramusculaire.

10 De manière préférentielle, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alvérine ou de ses métabolites pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui peut être administrée par voie orale, notamment sous forme de gélules ou de comprimés.

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent
 15 être dans n'importe laquelle des formes galéniques orales habituelles comprenant des comprimés, des capsules et des préparations liquides telles que des élixirs et des suspensions contenant diverses substances masquantes de coloration, de saveur et de stabilisation.

20 Pour réaliser les formes galéniques orales selon l'invention, notamment des gélules, la substance active peut être mélangée à divers matériaux conventionnels tels que l'amidon, le carbonate de calcium, le lactose, le sucrose et le phosphate dicalcique pour faciliter le processus d'encapsulation. Le stéarate de magnésium, comme additif, fournit une fonction utile de lubrifiant si nécessaire.

25 Il peut dans certains cas être intéressant de prévoir des formes à libération contrôlée notamment à libération prolongée par des mises en formes galéniques connues.

De même, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alvérine ou de ses métabolites pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui peut être administrée par
 30 voie injectable.

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dissoutes ou mises en suspension dans un liquide injectable stérile

pharmaceutiquement acceptable, tel que l'eau stérile, un solvant organique stérile ou un mélange de ces deux liquides pour une administration par voie intraveineuse.

D'autres voies d'administration peuvent comprendre, mais ne sont pas limitées, aux implants sous-cutanés, aussi bien que les administrations buccales, sublinguales, transdermiques, topiques, intranasales ou rectales. Des systèmes d'administration biodégradables et non-biodégradables peuvent également être employés.

Selon un mode particulier de réalisation, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alvérine ou de ses métabolites sels ou esters pour la préparation d'une composition pharmaceutique administrable selon l'une des voies précédentes dosée de 1 à 1000 mg de principe actif pour une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés ou de 0.1 à 500 mg de principe actif pour une composition formulée sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols, administrée en thérapeutique humaine en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

Dans le cadre d'une utilisation pour des animaux, la dose journalière utilisable se situe entre 0.01 et 100 mg par kg.

L'Alvérine, ou ses métabolites, sels ou esters peut également être utilisée selon l'objet de la présente invention en combinaison avec un composé antidépresseur tricyclique.

De manière préférentielle, le composé antidépresseur tricyclique est l'imipramine.

L'Alvérine, ou ses métabolites, sels ou esters peut également être utilisée selon l'objet de la présente invention en combinaison avec un composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine.

De manière préférentielle, le composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine.

Dans le cadre de la présente invention, il est possible de prévoir l'administration de mélanges des composés précédents mais dans la plupart des cas, compte tenu des demandes des autorités de santé, l'administration se fera sous forme de coprescription.

Les produits pourront être administrés simultanément ou séparément dans le temps pour tenir compte de leurs particularités et notamment de leur biodisponibilité.

Les rapports des doses des différents produits dépendent bien entendu des produits utilisés, mais les essais préliminaires ont montré que les associations 1/1 d'Alvérine et d'antidépresseur permettaient de diviser sensiblement par 3 les doses administrées pour obtenir le même effet antidépresseur.

- 5 On utilisera donc préférentiellement des rapports de principes actifs en poids compris entre 1/4 et 4/1 entre l'Alvérine et l'antidépresseur, ce qui doit permettre de diviser au moins par 2 les doses administrées de chaque composé.

- 10 Les composés selon la présente invention sont administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

- 15 Selon un deuxième aspect, la présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle est un produit de combinaison comprenant au moins le composé Alvéline ou ses métabolites, sels ou esters et au moins un composé antidépresseur tricyclique pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps destinée à traiter la dépression.

- 20 Préférentiellement, la composition pharmaceutique selon la présente invention est caractérisée en ce qu'elle comprend des rapports de doses en poids d'Alvérine et d'antidépresseur tricyclique compris entre 1/10 et 10/1. Plus préférentiellement, les rapports de doses en poids sont compris entre 1/4 et 4/1.

De manière préférentielle, le composé antidépresseur tricyclique est l'imipramine.

- 25 D'autres antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisés, notamment la clomipramine, l'amitriptyline, la maprotiline, l'amoxapine, la désipramine, la nortriptyline, la démexiptiline, la dibenzépine, la dosulépine, la doxépine, la métapramine, la noxiptiline, l'opipramol, la propizépine, la quinupramine, et la trimipramine.

30

Selon un troisième aspect, la présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est un produit de combinaison

comprenant au moins le composé Alvéline ou ses métabolites, sels ou esters et au moins un composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps destinée à traiter la dépression.

5

Préférentiellement, la composition pharmaceutique selon la présente invention est caractérisée en ce qu'elle comprend des rapports de doses en poids d'Alvéline et d'antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine compris entre 1/10 et 10/1. Plus préférentiellement, les rapports de doses en poids sont compris entre 1/4 et 4/1.

10

De manière préférentielle, le composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine.

15

D'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent être utilisés, notamment la paroxétine, le citalopram, le fluvoxamine, la sertraline.

20

Par traitement de la dépression, on entend le traitement de l'ensemble des phénomènes de type dépressif, aussi bien le traitement des épisodes dépressifs uniques que les épisodes dépressifs récurrents ou les dépressions majeures, mais également le traitement des épisodes dépressifs des désordres bipolaires ou cyclothymiques et des troubles apparentés.

25

La présente invention se rapporte également à une méthode de traitement de la dépression comprenant l'administration d'une composition selon la présente invention à un patient ayant besoin d'un tel traitement.

Ladite composition comprend de l'Alvéline ou ses métabolites, seul ou en combinaison avec un antidépresseur tricyclique ou un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine.

30

Dans le cas d'une combinaison de l'Alvéline et d'un antidépresseur tricyclique ou un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine, les rapports de doses en poids sont de 1/10 à 10/1 et préférentiellement de 1/4 à 4/1.

Les procédés de préparation de l'Alvérine à partir du phenylpropyl chloride et de l'éthylamine, dans un milieu alcalin sont décrits dans Külz et al., Ber. 72,2165 (1939) et sa galénique est également connue.

5

Les mécanismes de synthèse des métabolites 1, 2 et 3 de l'Alvérine sont illustrés par les schémas 1, 2 et 3. Les protocoles expérimentaux pour la synthèse des métabolites 1 para-OH et ortho-OH sont décrits dans le brevet WO92/02488 de W.J. Horgan et illustrés par le schéma 1. Les schémas 1, 2 et 3 sont présentés ci après :

10

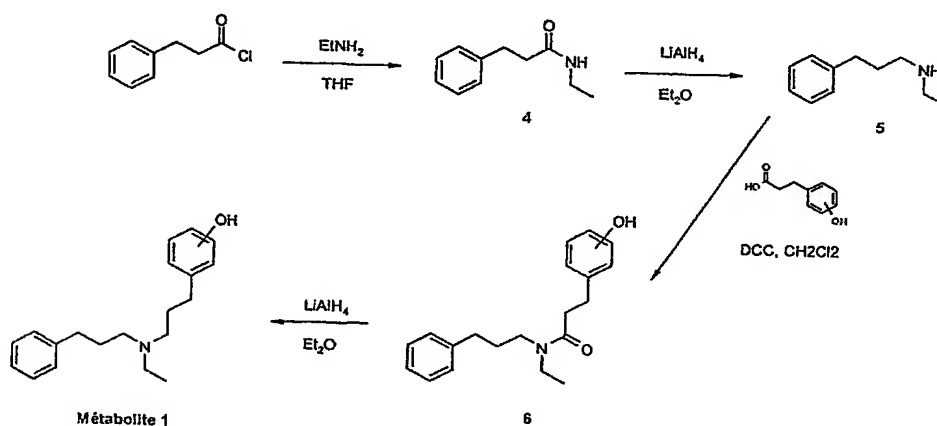


Schéma 1

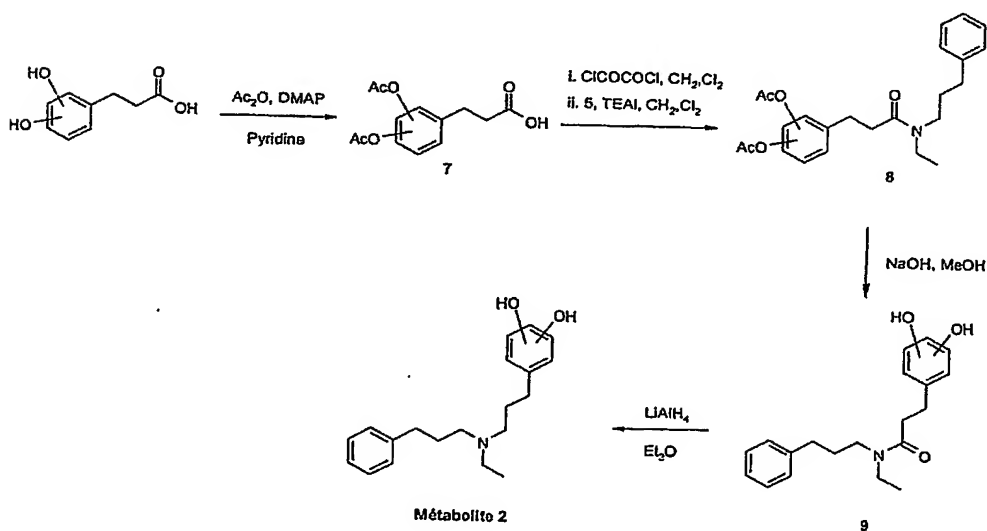
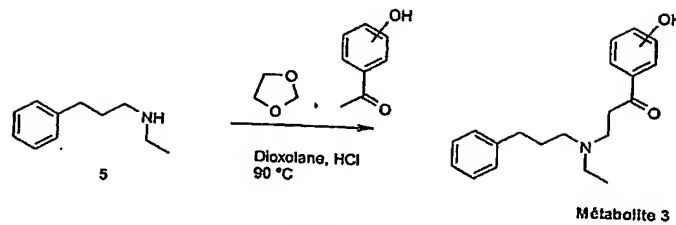


Schéma 2

15



5 La présente invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de tests d'activité antidépressive de l'Alvérine, seul ou en combinaison avec d'autres antidépresseurs, administrée à des souris selon la présente invention.

10 Il va de soi, toutefois que ces exemples ne sont donnés qu'à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne sauraient constituer en aucune manière une limitation.

LEGENDE DES FIGURES

15 Figure 1 : Histogramme de présentation des résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris, présenté dans le tableau 1 et décrit en exemple 1.

20 Figure 2 : Histogramme de présentation des résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine administrée par voie orale sur un lot de souris, présenté dans le tableau 2 et décrit en exemple 2.

25 Figure 3 : Histogramme de présentation des résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine et de l'imipramine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris, présenté dans le tableau 3 et décrit en exemple 3

Figure 4 : Histogramme de présentation des résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine et de la fluoxétine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris, présenté dans le tableau 4 et décrit en exemple 3

EXEMPLES

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

5

Exemple 1 : Test d'activité antidépressive de l'Alvérine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

10 Pour établir les avantages selon l'invention une étude a été effectuée sur un lot de 50 souris. Elles ont été divisées en 5 groupes de 10 souris chacun. Il s'agit de souris Suisses CD1 (CD-1® (ICR) IGS (Charles River France) pesant entre 25 et 35 g.

Elles ont été placées dans une pièce à une température comprise entre 19.5 et 24.5 °C et une humidité relative de 45 à 65 % avec un cycle lumière/obscurité de 12h, un accès *ad libitum* à de l'eau filtrée et des boulettes de nourriture de laboratoire standard.

15 Elles sont placées 15 à 20 par cage, pendant une période d'acclimatation d'au moins 5 jours avant les tests. Elles sont identifiées par marquage sur la fourrure.

20 La substance à tester est l'Alvérine citrate (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.68) comparativement au chlorhydrate d'imipramine (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.13).

Le premier groupe est le groupe témoin : il n'est traité que par de l'excipient.

Le deuxième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 3 mg/kg

Le troisième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 10 mg/kg

25 Le quatrième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 30 mg/kg

Le cinquième groupe est traité avec de l'imipramine (antidépresseur tricyclique) à une dose de 10 mg/kg

30 Les doses sont exprimées en termes de substances actives libres. Les substances sont préparées extemporanément dans l'excipient. Les traitements sont administrés trente minutes avant le test dans un ordre codé et aléatoire par voie intrapéritonéale avec un volume de 10ml/kg.

Trente minutes après administration, les cinq groupes de souris sont soumis au test de la nage forcée, dans un cylindre vertical en plexiglas (hauteur : 24 cm, diamètre 9 cm) contenant de l'eau (hauteur 6 cm, température : 18-22 °C). La durée totale d'immobilité est mesurée pendant les quatre dernières minutes du test, durant au total
5 six minutes. Une souris est jugée immobile lorsqu'elle cesse de lutter et flotte dans l'eau sans mouvements superflus à ceux lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau. Une réduction du temps d'immobilité est le reflet d'un effet antidépresseur.

Le test de la nage forcée est un modèle comportemental pré-clinique qui possède une
10 bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des médicaments antidépresseurs (Borsini and Meli, 1988).

Les résultats sont exprimés en durée totale d'immobilité en secondes et en pourcentage de variation de la durée totale d'immobilité calculée à partir de la valeur moyenne du
15 groupe témoin.

La signification statistique entre les groupes traités et le groupe témoin est déterminé avec un test de Dunnett utilisant la variance résiduelle après une analyse de la variance ($P < 0.05$). Les données sont analysées en utilisant un logiciel « SigmaStat ».

20 Les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableau ci-après, et sous forme d'histogramme, en figure 1.

Tableau 1 : résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

Substances Doses mg/kg	Excipient (1% methylcellulose)	Citrate d'Alvérine 3mg/kg	Citrate d'Alvérine 10mg/kg	Citrate d'Alvérine 30mg/kg	Imipramine 10mg/kg
temps d'immobilité (sec)	97	118	3	12	65
	107	128	29	97	67
	144	82	86	3	70
	171	151	28	66	1
	144	132	30	36	89
	136	127	90	0	3
	79	88	99	15	9
	128	85	65	7	38
	132	99	129	16	99
	160	93	57	7	53
Moyenne	129.8	110.3	61.6	25.9	49.4
Erreur type à la moyenne	9.0	7.6	12.5	10.0	11.2
Test de Dunnett	P<0.05	ns	*	*	*
% de variation		-15	-53	-80	-62

L'administration se fait 30 minutes avant le test.

n= 10 animaux par groupe

* indique une différence significative pour $p < 0.05$ (test de Dunnett)

ns indique un résultat non significatif

On observe que plus la dose d'Alvérine administrée est importante, plus le temps d'immobilité des souris diminue, indiquant un effet antidépresseur proportionnel avec la dose (figure 1).

En outre, on observe que les souris du troisième groupe traitées à 10 mg/kg d'Alvérine présentent un temps d'immobilité comparable à celui des souris du cinquième groupe traitées à 10 mg/kg d'Imipramine.

On peut donc en conclure que l'Alvérine, injectée par voie intrapéritonéale possède un effet antidépresseur significatif chez la souris et aussi important que l'Imipramine, à des doses comparables.

Exemple 2 : Test d'activité antidépressive de l'Alvérine administrée par voie orale sur un lot de souris.

- 5 Pour établir les avantages selon l'invention une étude a été effectuée sur un lot de 50 souris. Elles ont été divisées en 5 groupes de 10 souris chacun. Il s'agit de souris Suisses CD1 (CD-1® (ICR) IGS (Charles River France) pesant entre 25 et 35 g. Elles ont été placées dans une pièce à une température comprise entre 19.5 et 24.5 °C et une humidité relative de 45 à 65 % avec un cycle lumière/obscurité de 12h, un accès
- 10 *ad libitum* à de l'eau filtrée et des boulettes de nourriture de laboratoire standard. Elles sont placées 15 à 20 par cage, pendant une période d'acclimatation d'au moins 5 jours avant les tests. Elles sont identifiées par marquage sur la fourrure.
- La substance à tester est l'Alvérine citrate (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.68), comparativement au chlorhydrate d'imipramine (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.13).
- 15 Le premier groupe est le groupe témoin : il n'est traité que par l'excipient. Le deuxième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 10 mg/kg
- 20 Le troisième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 30 mg/kg Le quatrième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 100 mg/kg Le cinquième groupe est traité avec de l'imipramine (antidépresseur tricyclique) à une dose de 30 mg/kg
- 25 Les doses sont exprimées en termes de substances actives libres. Les substances sont préparées extemporanément dans l'excipient. Les traitements sont administrés une heure avant le test dans un ordre codé et aléatoire par voie orale avec un volume de 10ml/kg.
- 30 Une heure après administration, les cinq groupes de souris sont soumis au test de la nage forcée, dans un cylindre vertical en plexiglas (hauteur : 24 cm, diamètre 9 cm) contenant de l'eau (hauteur 6 cm, température : 18-22 °C). La durée totale d'immobilité est mesurée pendant les quatre dernières minutes du test, durant au total

six minutes. Une souris est jugée immobile lorsqu'elle cesse de lutter et flotte dans l'eau sans mouvements superflus à ceux lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau. Une réduction du temps d'immobilité est le reflet d'un effet antidépresseur.

- 5 Le test de la nage forcée est un modèle comportemental pré-clinique qui possède une bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des médicaments antidépresseurs (Borsini and Meli, 1988).
Les résultats sont exprimés en durée totale d'immobilité en secondes et en pourcentage de variation de la durée totale d'immobilité calculée à partir de la valeur moyenne du
- 10 groupe témoin.
La signification statistique entre les groupes traités et le groupe témoin est déterminé avec un test de Dunnett utilisant la variance résiduelle après une analyse de la variance ($P < 0.05$). Les données sont analysées en utilisant un logiciel « SigmaStat ».
- 15 Les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableau ci-après, et sous forme d'histogramme, en figure 2.

Tableau 2 : résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine administrée par voie orale sur un lot de souris.

Substances Doses mg/kg	Excipient (solution saline)	Citrate d'Alvérine 10 mg/kg	Citrate d'Alvérine 30mg/kg	Citrate d'Alvérine 100mg/kg	Imipramine 30mg/kg
temps d'immobilité (sec)	167	113	113	32	97
	128	86	104	52	52
	123	95	80	129	64
	126	104	64	67	55
	139	111	70	6	5
	159	126	105	105	75
	163	108	105	75	67
	147	78	105	81	70
	149	115	41	5	89
	179	106	63	37	45
Moyenne	148.0	104.2	85.0	58.9	61.9
Erreur type à la moyenne	6.0	4.5	7.8	12.8	8.1
Test de Dunnett	P<0.05	ns	*	*	*
% de variation		-30	-43	-60	-58

L'administration se fait 60 minutes avant le test.

n= 10 animaux par groupe

* indique une différence significative pour $p < 0.05$ (test de Dunnett)

ns indique un résultat non significatif

On observe que plus la dose d'Alvérine administrée est importante, plus le temps d'immobilité des souris diminue, indiquant un effet antidépresseur proportionnel avec la dose (figure 2).

De plus, on observe que les souris du cinquième groupe traitées à 30 mg/kg d'Imipramine présentent un temps d'immobilité inférieur à celui des souris du troisième groupe traitées à 30 mg/kg d'Alvérine mais comparable aux souris du quatrième groupe traitées à 100 mg/kg d'Alvérine.

En outre, aucun effet secondaire n'a été observé chez les souris traitées à l'Alvérine par voie orale, aux doses utilisées.

On peut donc en conclure que l'Alvérine, administré par voie orale possède un effet antidépresseur significatif chez la souris, bien que cet effet ne soit comparable à celui de l'imipramine qu'à des doses supérieures, mais ceci sans engendrer d'effets secondaires.

5

Exemple 3 Test d'activité antidépressive de l'Alvérine associée à l'imipramine ou à la fluoxétine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

10 Pour établir les avantages d'une composition comprenant l'Alvérine et l'imipramine ou l'Alvérine et la fluoxétine, une étude a été effectuée sur un lot de 120 souris. Il s'agit de souris Suisses CD1 (CD-1® (ICR) IGS (Charles River France) pesant entre 25 et 35 g

Elles ont été placées dans une pièce à une température comprise entre 19.5 et 24.5 °C et une humidité relative de 45 à 65 % avec un cycle lumière/obscurité de 12h, un accès
15 *ad libitum* à de l'eau filtrée et des boulettes de nourriture de laboratoire standard. Elles sont placées à 15 à 20 par cage, pendant une période d'acclimatation d'au moins 5 jours avant les tests. Elles sont identifiées par marquage sur la fourrure.

20 Les substances à tester sont l'Alvérine citrate (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.68), le chlorhydrate d'imipramine (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.13), et le chlorhydrate de fluoxétine (Sigma, sous forme de poudre sèche, avec un ratio sel/base de 1.12).

25 Les souris ont été divisées en deux essais comprenant six groupes de 10 Souris : Pour le premier essai :

Le premier groupe est le groupe témoin : il n'est traité que par l'excipient.
Le deuxième groupe est traité avec de l'imipramine à une dose de 3 mg/kg
Le troisième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 3 mg/kg
Le quatrième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 3 mg/kg et de
30 l'imipramine à une dose de 3 mg/kg
Le cinquième groupe est traité avec de l'imipramine à une dose de 10 mg/kg
Le sixième groupe est traité avec de l'Alvérine à 10 mg/kg

Pour le deuxième essai :

Le premier groupe est le groupe témoin : il n'est traité que par l'excipient.

Le deuxième groupe est traité avec de la fluoxétine à une dose de 3 mg/kg

Le troisième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 3 mg/kg

- 5 Le quatrième groupe est traité avec de l'Alvérine à une dose de 3 mg/kg et de la fluoxétine à une dose de 3 mg/kg

Le cinquième groupe est traité avec de la fluoxétine à une dose de 10 mg/kg

Le sixième groupe est traité avec de l'Alvérine à 10 mg/kg

- 10 Les doses sont exprimées en termes de substances actives libres. Les substances tests sont préparées extemporanément dans une solution saline. Les traitements sont co-administrés trente minutes avant le test dans un ordre codé et aléatoire par voie intrapéritonéale avec un volume de 10ml/kg (5ml/kg pour chaque administration).

- 15 Trente minutes après administration, les six groupes de souris sont soumis au test de la nage forcée, dans un cylindre vertical en plexiglas (hauteur : 24 cm, diamètre 9 cm) contenant de l'eau (hauteur 6 cm, température : 18-22 °C). La durée totale d'immobilité est mesurée pendant les quatre dernières minutes du test, durant au total six minutes. Une souris est jugée immobile lorsqu'elle cesse de lutter et flotte dans
- 20 l'eau sans mouvements superflus à ceux lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau. Une réduction du temps d'immobilité est le reflet d'un effet antidépresseur.

- Le test de la nage forcée est un modèle comportemental pré-clinique qui possède une bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des
- 25 médicaments antidépresseurs (Borsini and Meli, 1988).

Les résultats sont exprimés en durée totale d'immobilité en secondes et en pourcentage de variation de la durée totale d'immobilité calculée à partir de la valeur moyenne du groupe témoin.

- 30 La signification statistique entre les groupes traités et le groupe témoin est déterminée avec un test de Dunnett utilisant la variance résiduelle après une analyse de la variance ($P < 0.05$). La signification statistique entre deux groupes traités est déterminée en

utilisant un test de Student ($P < 0.05$). Les données sont analysées en utilisant un logiciel « SigmaStat ».

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableaux ci-après, et sous forme d'histogramme, en figure 3 et 4.

5

Tableau 3 : résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine et de l'imipramine administrées par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

Substances	Excipient	Imipramine 3 mg/kg	Alvérine 3mg/kg	Alvérine 3mg/kg + imipramine 3mg/kg	Imipramine 10 mg/kg	Alvérine 10mg/kg
Doses mg/kg						
temps d'immobilité (sec)	125	123	140	77	4	57
	94	121	108	21	0	28
	163	121	134	32	62	10
	143	70	113	68	38	1
	147	74	65	86	54	74
	130	122	85	37	45	22
	169	93	73	66	92	70
	156	94	79	88	26	69
	147	141	125	5	77	67
	169	133	95	0	80	42
Moyenne	144.3	109.2	101.7	48.0	47.8	44.0
Erreur type à la moyenne	7.3	7.8	8.3	10.5	9.9	8.6
Test de Dunnett	$P < 0.05$	ns	ns	*	*	*
% de variation		-24	-30	-67	-67	-70

10 Les composés à tester ou le véhicule sont co-administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant le test (10 ml/kg)

Vehicule: sérum physiologique

n = 10 animaux par groupe

* indique une différence significative pour $P < 0.05$ (test de Dunnett)

15 ns indique un résultat non significatif

dans la figure 3 indique une différence significative pour $P < 0.05$ (test de Student)

Tableau 4 : résultats obtenus par un test d'activité antidépressive de l'Alvérine et de la fluoxétine administrées par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

Substances	Excipient	Fluoxétine 3 mg/kg	Alvérine 3mg/kg	Alvérine 3mg/kg + fluoxétine 3mg/kg	fluoxétine 10 mg/kg	Alvérine 10mg/kg
Doses mg/kg						
temps d'immobilité é (sec)	197	125	32	133	122	75
	172	149	119	8	76	63
	130	127	138	82	83	75
	115	18	117	90	76	77
	175	101	110	2	105	46
	160	99	73	32	90	6
	151	10	117	34	28	113
	143	100	47	3	88	89
	171	103	124	106	34	104
	100	134	72	32	125	125
Moyenne	151.4	105.6	94.9	52.2	82.7	77.3
Erreur type	9.4	11.2	11.4	14.8	10.2	10.9
Test de Dunnett	P<0.05	*	*	*	*	*
% de variation		-30	-37	-66	-45	-49

Les composés à tester ou le véhicule sont co-administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant le test (10 ml/kg)

Véhicule: sérum physiologique

n = 10 animaux par groupe

10 * indique une différence significative pour $P < 0.05$ (test de Dunnett)

ns indique un résultat non significatif

dans la figure 4 indique une différence significative pour $P < 0.05$ (test de Student)

15 Dans l'essai n°1 (tableau 3, Figure 3), l'imipramine et l'Alvérine testés seuls à 3mg/kg produisent une diminution, non significative statistiquement, dans la durée d'immobilisation comparée au groupe témoin.

La co-administration de l'Alvérine et de l'imipramine à 3mg/kg induit un effet antidépresseur significatif en comparaison au groupe témoin. Cet effet est supérieur de

manière significative à l'effet produit par chacun des composé seul et est comparable à ce qui est obtenu avec des doses très supérieures de chaque composé (10 mg/kg).

5 Dans l'essai n°2 (tableau 4, Figure 4), la fluoxétine et l'Alvérine testés seuls à 3mg/kg produisent un effet antidépresseur statistiquement significatif.

La co-administration de l'Alvérine et de l'imipramine à 3mg/kg induit un effet antidépresseur significativement supérieur à l'effet produit par chaque composé seul. L'effet de la combinaison est supérieur, bien que de façon non significative statistiquement, à l'effet obtenu avec des doses élevées de chaque composé (10
10 mg/kg).

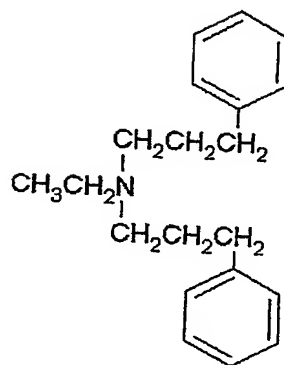
On peut donc en conclure que la co-administration de l'Alvérine citrate avec l'imipramine ou la fluoxétine produit un effet antidépresseur synergique dans le test de la nage forcée chez la souris.

15

Dans les deux associations proposées, les doses de chaque produit mis en œuvre permet avec des résultats voisins de diminuer très fortement les doses administrées et ainsi de réduire le ou les effets secondaires des composés utilisés.

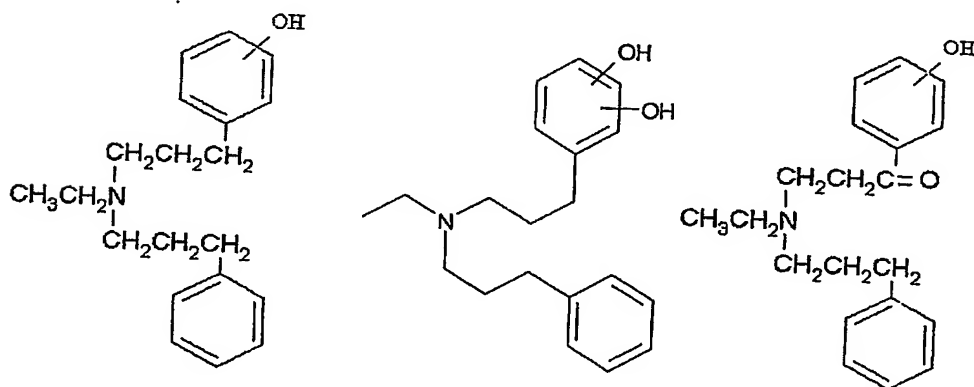
REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation de l'Alvérine



10 ou de ses métabolites, leurs sels et leurs esters, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à traiter la dépression.

2. Utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que les métabolites de l'Alvérine sont préférentiellement :



- 15 3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée par voie orale, sublinguale, buccale, sous-cutanée, transdermique, locale, rectale, intranasale, ou injectable, en particulier par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou intramusculaire.
- 20

4. Utilisation selon la revendication 3, selon laquelle la composition pharmaceutique est dosée de 0.1 à 1000 mg d'Alvérine.
5. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 4, selon laquelle la composition pharmaceutique est administrée en thérapeutique humaine en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 en combinaison avec un composé antidépresseur tricyclique.
7. Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que le composé antidépresseur tricyclique est l'imipramine.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 en combinaison avec un composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine.
9. Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que le composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine.
10. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 9 caractérisé en ce que les composés sont administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
11. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 2 ou ses sels ou esters et au moins un composé antidépresseur tricyclique pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps destinée à traiter la dépression.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 caractérisée en ce qu'elle comprend préférentiellement des rapports de doses en poids d'Alvérine et d'antidépresseur tricyclique compris entre 1/10 et 10/1.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 caractérisée en ce qu'elle comprend préférentiellement des rapports de doses en poids d'Alvérine et d'antidépresseur tricyclique compris entre 1/4 et 4/1.
14. Composition selon l'une des revendications 11 à 13 caractérisée en ce que le composé antidépresseur tricyclique est l'imipramine.
15. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 2 ou ses sels ou esters et au moins un composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la

sérotonine pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps destinée à traiter la dépression.

- 5 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 caractérisée en ce qu'elle comprend préférentiellement des rapports de doses en poids d'Alvérine et d'antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine compris entre 1/10 et 10/1
- 10 17. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 caractérisée en ce qu'elle comprend préférentiellement des rapports de doses en poids d'Alvérine et d'antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine compris entre 1/4 et 4/1
18. Composition selon l'une des revendications 15 à 17 caractérisée en ce que le composé antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine.

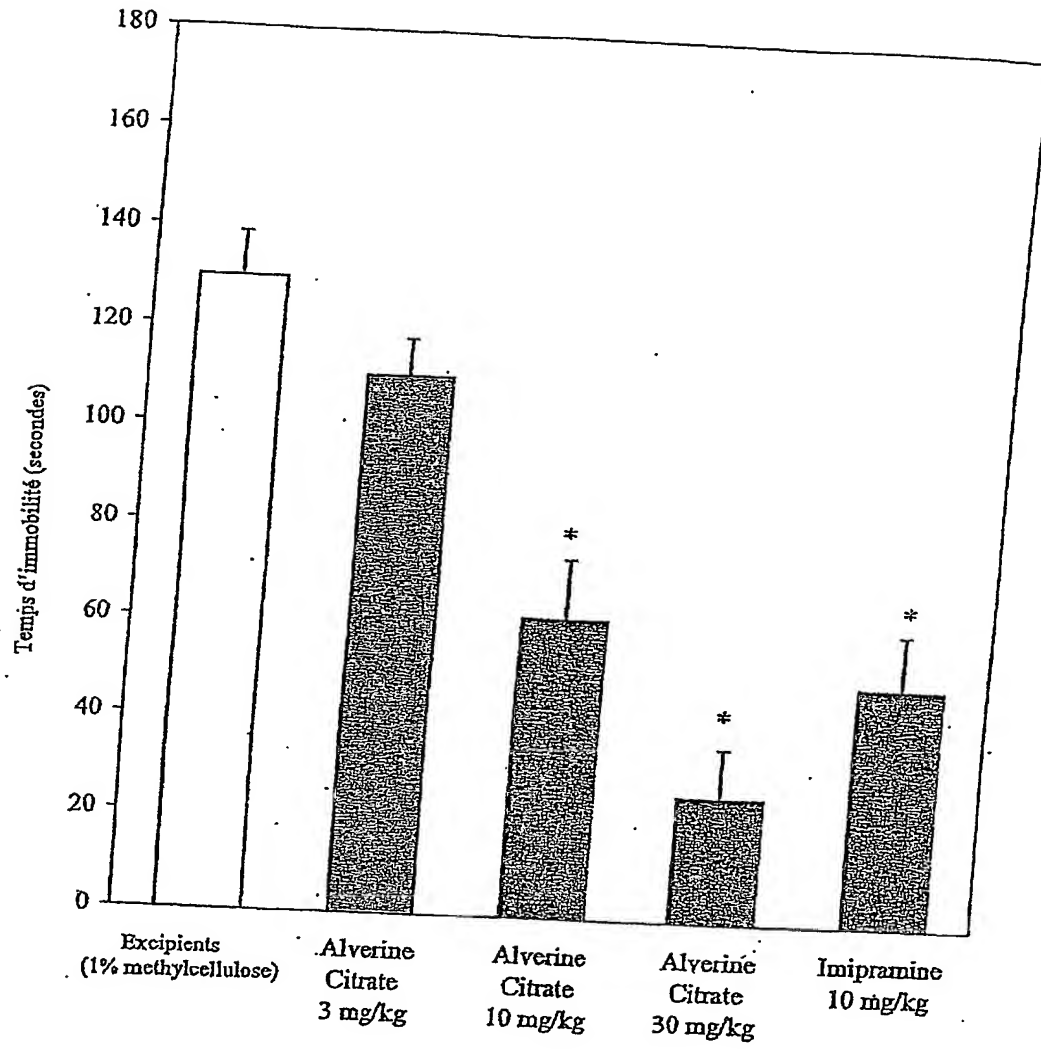


Figure 1

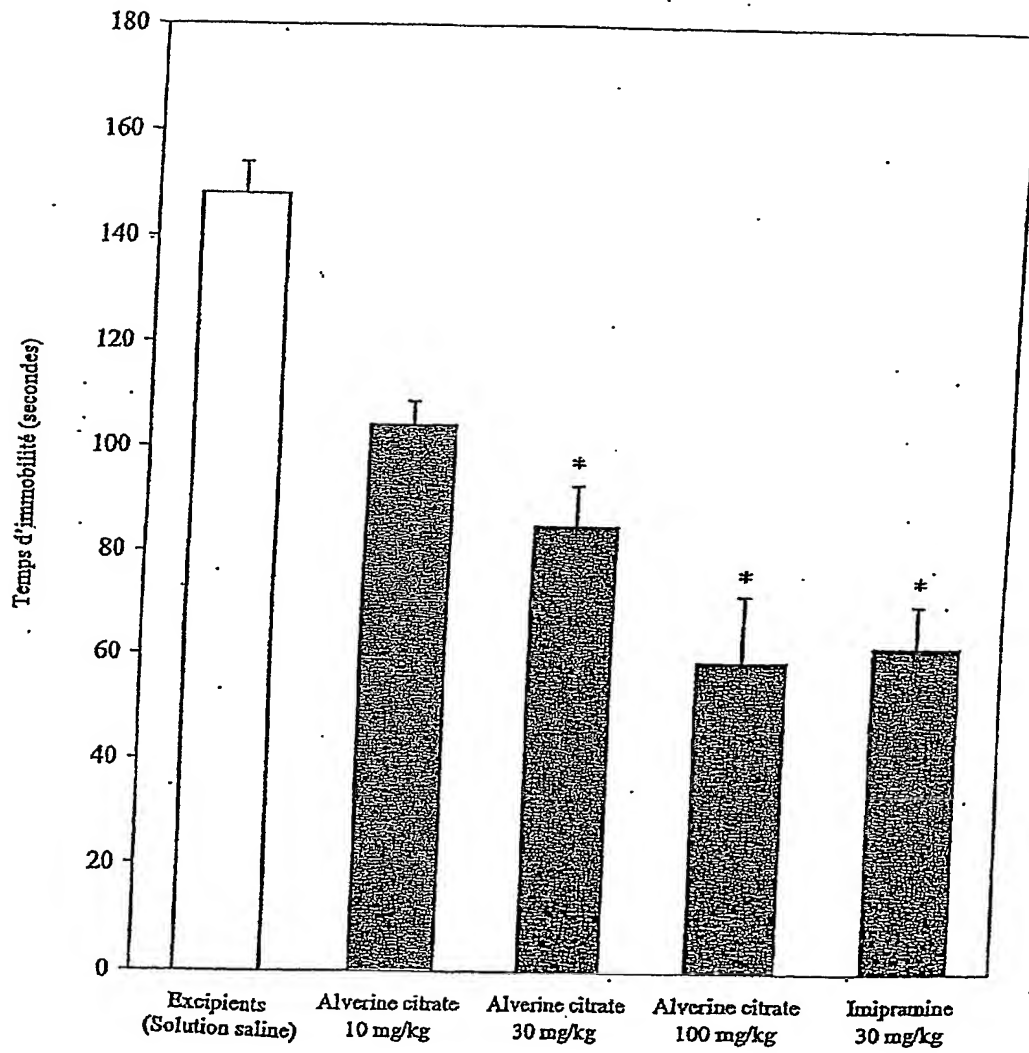


Figure 2

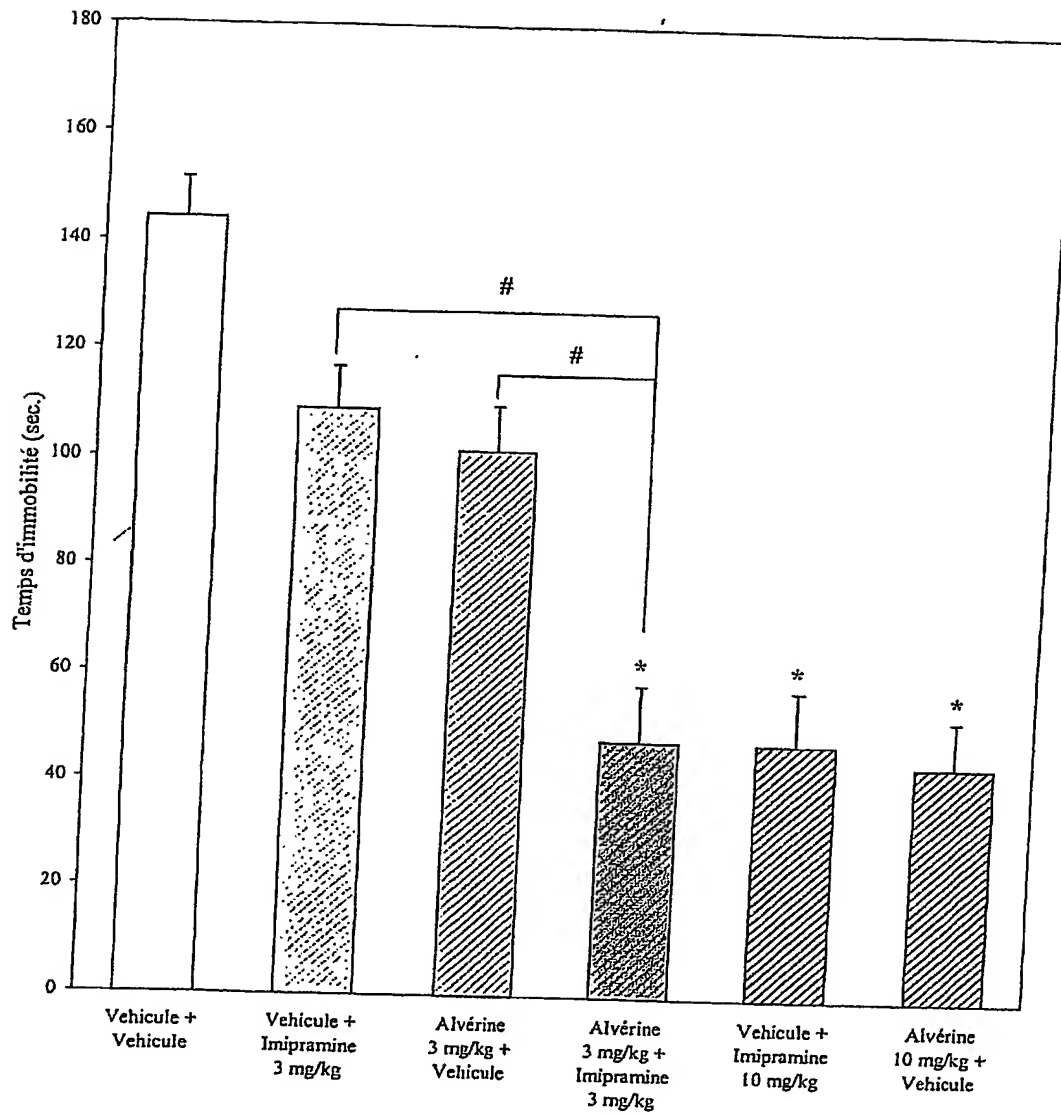


Figure 3

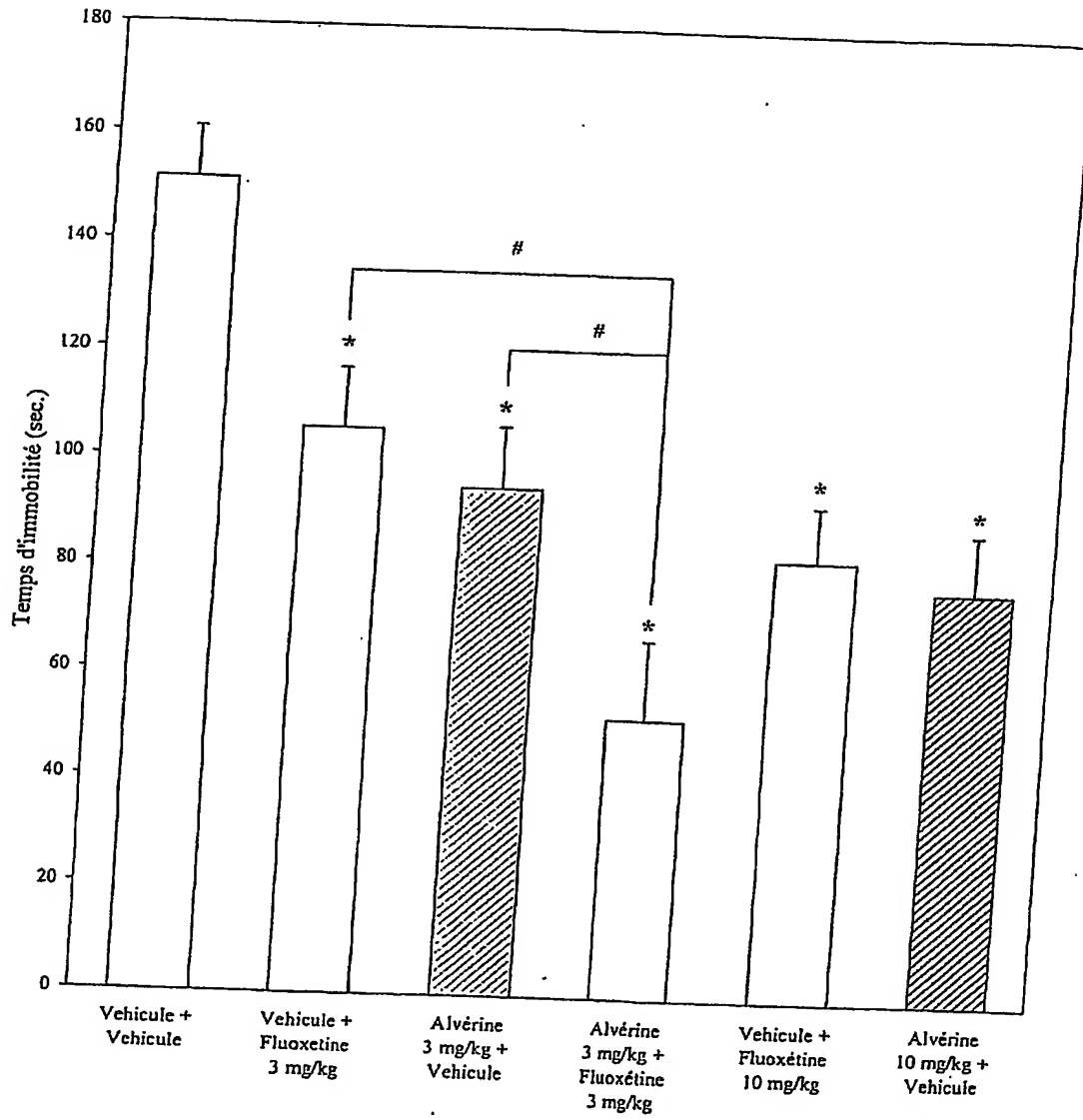


Figure 4

DÉPARTEMENT DES BREVETS

6 bis, rue de Saint Pétersbourg
5800 Paris Cedex 08

éléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° . 1 . / 1 . .
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 300301

Vos références pour ce dossier
(facultatif)

241081 D21854 MTO

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0406639

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE L'ALVERINE, SEUL OU EN COMBINAISON AVEC UN ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUE OU UN ANTIDEPRESSEUR INHIBITEUR SPECIFIQUE DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE POUR LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CEREP : 128, rue Danton 92500 RUEIL MALMAISON FRANCE - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		MIGEON Jacques
Prénoms		
Adresse	Rue	2349 N.57th Street
	Code postal et ville	98103 SEATTLE, WA - USA
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		REVAH Frédéric
Adresse	Rue	14, rue George Ville
	Code postal et ville	75116 PARIS FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE Nom et qualité du signataire)		

92-1001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.